·论著·

健康体检人群血尿酸水平与胰岛素抵抗程度关系的回顾性研究

梁恒妙[1]，黄锶哲[1]，陈玉婷[1，2]，刘策[1]，王慧君[1]，杜庆锋[1，2，3*]

1.528244 广东省佛山市，南方医科大学第七附属医院
2.510515 广东省广州市，南方医科大学中医药学院
3.510315 广东省广州市，南方医科大学中西医结合医院
*通信作者：杜庆锋，教授；E-mail：dqf1689@smu.edu.cn

【摘要】 **背景** 胰岛素抵抗（IR）的发病率逐年升高，与肥胖、血脂异常和高尿酸血症的共患病率高，目前IR、肥胖 / 血脂异常和血尿酸（SUA）水平之间的关系尚不清楚。**目的** 探讨稳态模型胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）与 SUA 水平之间的剂量反应关系，并评估 HOMA-IR 在肥胖 / 血脂四项与 SUA 水平间的中介效应。**方法** 回顾性分析 2021 年 11 月—2022 年 12 月在南方医科大学第七附属医院进行健康体检的 3 928 名成年人的临床数据。根据性别及 IR 分组，比较组间 SUA 水平、IR 指标、肥胖和血脂指标的差异，采用限制性立方样条（RCS）分析 HOMA-IR 与SUA 水平之间的剂量反应关系。分析 HOMA-IR 在肥胖、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）与 SUA 水平间的中介作用。采用线性回归模型分析 SUA 水平与 HOMA-IR、空腹血胰岛素（FINS）、空腹血糖（FBG）的相关性。**结果** 3 928 名体检者中男 3 026 名，女 902 名。3 026 名男性体检人群中 IR 者 757 名，非 IR 者 2 269 名；IR 者收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、SUA、HOMA-IR、FINS、FBG、BMI、腰臀比（WHR）、TG、TC、LDL-C 水平均高于非 IR 者，HDL-C 水平低于非 IR 者（$P<0.05$）。902 名女性体检人群中 IR 者 226 名，非 IR 者 676 名；IR 者 SBP、DBP、SUA、HOMA-IR、FINS、FBG、BMI、WHR、TG、LDL-C 水平均高于非 IR 者，HDL-C 水平低于非 IR 者（$P<0.05$）。RCS 结果显示，在调整协变量后，HOMA-IR 与 SUA 水平呈非线性剂量反应关系，该关联存在性别差异；随着 HOMA-IR 增加，男性 SUA 水平呈近似“∩”型改变趋势（$P_{非线性}=0.002$），女性 SUA 水平先增加后不变（$P_{非线性}=0.002$）；而随着 SUA 升高，男性 HOMA-IR 呈先下降后不变的趋势（$P_{非线性}=0.002$），而女性 HOMA-IR 呈近似“U”型的改变趋势（$P_{非线性}=0.002$）。中介分析结果显示，HOMA-IR 部分介导了肥胖、中心性肥胖、TG 与 SUA 间的关联，中介效应占比在男性中分别为 9.5%、7.9%、5.3%，在女性中分别为 36.1%、19.9%、6.5%；HOMA-IR 完全介导了 HDL-C 与 SUA 间的关联，中介效应占比在男性和女性中分别为20.0%、22.0%。分别对男性、女性人群以 SUA=7.28 mg/dL 和 4.70 mg/dL 分层，调整协变量后，线性回归模型分析结果显示，男性中，SUA 水平与 FBG 水平始终呈负相关（$P<0.05$），当 SUA ≥ 7.28 mg/dL 时，SUA 水平与 FINS 水平呈正相关（$P<0.05$）；女性中，当 SUA ≥ 4.70 mg/dL 时，SUA 水平与 HOMA-IR、FINS 水平均呈正相关（$P<0.05$）。**结论** HOMA-IR 与 SUA 水平间具有非线性剂量反应关系。HOMA-IR 在肥胖、TG 与 SUA 水平间存在部分中介作用，而在 HDL-C 与 SUA 水平间存在完全中介作用。男性人群 FBG 水平与 SUA 水平显著负相关。

【关键词】 胰岛素抵抗；血尿酸；空腹血糖；肥胖；血脂；体格检查；回顾性分析
【中图分类号】 R 458.5 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0330

A Cross-sectional Analysis of the Association between Serum Uric Acid Levels and Insulin Resistance Degrees in Individuals Undergoing Health Examination

LIANG Hengmiao[1]，*HUANG Sizhe*[1]，*CHEN Yuting*[1，2]，*LIU Ce*[1]，*WANG Huijun*[1]，*DU Qingfeng*[1，2，3*]
1.The Seventh Affiliated Hospital，Southern Medical University，Foshan 528244，China
2.School of Traditional Chinese Medicine，Southern Medical University，Guangzhou 510515，China

基金项目：国家重点研发计划重点专项（2020YFC2006400）
引用本文：梁恒妙，黄锶哲，陈玉婷，等. 健康体检人群血尿酸水平与胰岛素抵抗程度关系的回顾性研究［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0330.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
LIANG H M，HUANG S Z，CHEN Y T，et al. A cross-sectional analysis of the association between serum uric acid levels and insulin resistance degrees in individuals undergoing health examination［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

3.Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine，Southern Medical University，Guangzhou 510315，China
*Corresponding author：DU Qingfeng，Professor；E-mail：dqf1689@smu.edu.cn

【Abstract】 **Background** Insulin resistance（IR）has been witnessing an upward trend in incidence rates，with a high comorbidity rate with obesity，dyslipidemia and hyperuricemia. However，the correlation between IR，obesity/dyslipidemia and SUA levels is not well understood. **Objective** To explore the dose-response correlation between Homeostatic Model Assessment for IR（HOMA-IR）and SUA levels，and to evaluate the mediating effect of HOMA-IR on obesity/lipids and SUA levels. **Methods** We conducted a retrospective study that a total of 3 928 adults who underwent physical examination in the Seventh Affiliated Hospital，Southern Medical University from November 2021 to December 2022 were selected and divided into males and females，non-IR and IR subgroups. The dose-response correlation between HOMA-IR and SUA was analyzed by restricted cubic spline（RCS）. The mediating effects of HOMA-IR on correlation between obesity，total cholesterol（TC），triacylglycerol（TG），low-density lipoprotein cholesterol（LDL-C），high-density lipoprotein cholesterol（HDL-C）and SUA levels were analyzed. Linear regression model was used to analyze the correlation between SUA levels and HOMA-IR，fasting blood insulin（FINS），and fasting blood glucose（FBG）. **Results** Among the 3 928 patients，3 026 were males and 902 were females. Among the 3 026 males，757 were IR patients and 2 269 were non-IR patients. The levels of systolic blood pressure（SBP），diastolic blood pressure（DBP），SUA，HOMA-IR，FINS，FBG，BMI，waist-hip ratio（WHR），TG，TC and LDL-C were higher in IR patients than in non-IR patients，and HDL-C levels were lower in IR patients than in non-IR patients（$P<0.05$）. Among the 902 females，226 were IR patients and 676 were non-IR patients. The levels of SBP，DBP，SUA，HOMA-IR，FINS，FBG，BMI，WHR，TG，LDL-C were higher in IR patients than in non-IR patients，HDL-C levels were lower in IR patients than in non-IR patients（$P<0.05$）. The RCS results showed that there was a non-linear dose-response correlation between HOMA-IR and SUA levels after adjusting covariates，with gender differences presented in this correlation. The SUA levels in males exhibited an approximate ∩ -shaped trend（$P_{nonlinear}$=0.002）with the increase of HOMA-IR. While in females，SUA levels showed a trend of increasing and then constant（$P_{nonlinear}$=0.002）. Whereas，as SUA levels increased，HOMA-IR showed a trend of decreasing and constant in males（$P_{nonlinear}$=0.002），while HOMA-IR showed a U-shaped trend in females（$P_{nonlinear}$=0.002）. The results of mediation analysis showed that HOMA-IR partially mediates the correlation between obesity，central obesity，TG and SUA，and the ratio of mediation effect to the total effect was 9.5%，7.9% and 5.3% in males，36.1%，19.9% and 6.5% in females，respectively. HOMA-IR completely mediated the correlation between HDL-C and SUA，and the ratio of mediating effect to total effect was 20.0% in males and 22.0% in females. The patients were stratified by SUA=7.28 mg/dL in males and 4.70 mg/dL in females，respectively. After adjusting covariates，in males，the results of linear regression model analysis showed a negative correlation between SUA and FBG levels（$P<0.05$），and individuals SUA ≥ 7.28 mg/dL showed a positive correlation between SUA and FINS levels（$P<0.05$）；in females，individuals SUA ≥ 4.70 mg/dL showed a positive correlation between HOMA-IR，FINS and SUA（$P<0.05$）. **Conclusion** There is a nonlinear dose-response correlation between HOMA-IR and SUA levels. HOMA-IR has a partial mediating effect on the correlation between obesity，TG and SUA levels，and a complete mediating effect on the correlation between HDL-C and SUA levels. FBG is negatively correlated to SUA levels in males.

【Key words】 Insulin resistance；Serum uric acid；Fasting blood glucose；Obesity；Blood lipid；Physical examination；Retrospective analysis

胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）是机体对胰岛素的生物学反应低于正常水平的病理生理状态。肥胖和脂代谢紊乱引发的脂质异位沉积，是引起胰岛素信号通路障碍，导致 IR 的重要因素[1]。胰岛 β 细胞会代偿性地分泌更多胰岛素以维持血糖稳定，形成高胰岛素血症，当 IR 持续加剧，机体失去代偿可能引起空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）升高[2]。

IR 患者常伴有血尿酸（serum uric acid，SUA）水平的升高，流行病学研究显示 SUA 升高与 IR 存在显著相关性[3]。目前常用于评价 IR 程度的指数包括三酰甘油 - 葡萄糖指数、脂质比值和稳态模型胰岛素抵抗指数（homeostatic model assessment for IR，HOMA-IR）等，前两者更适用于超重和肥胖人群[4]，而 HOMA-IR 适用于大规模流行病学调查，并且与“金标准”高胰岛素 - 正葡萄糖钳夹技术评价结果有较好的一致性和相关性[5]，因此本研究用该指标来评价人群的 IR 程度。当前研究报道 HOMA-IR 与 SUA 水平相关性的研究结果并不一致[6-9]：如有研究认为两者间呈正相关关系[6-7]，也有研究报道两者相关性很微弱（r=0.07）[8]，更有研究报道两者间不具备相关性[9]。这种结果的不一致除了源于研究设计和研究人群的差异，还可能与性别[10]、代谢状态差异[11]有关。

肥胖和血脂紊乱除了是导致 IR 的重要原因，也能引起患者 SUA 水平升高。既往研究表明男性体质量增加 30%，SUA 就会升高 1.0 mg/dL，女性体质量增加 50%，SUA 则升高 0.8 mg/dL[12]。血液中异常升高的游离脂肪酸被肝脏摄取后，会增加嘌呤从头合成途径导致 SUA 水平升高[13]。虽然 IR、肥胖/血脂四项和 SUA 水平升高之间的关系密切是临床所明确的，但鉴于代谢通路间的复杂联系，三者间的关系仍值得重新审视。本研究基于体检人群的临床数据进行回顾性分析，通过性别分层，应用限制性立方样条（restricted cupid spline，RCS）分析 SUA 水平与 HOMA-IR 的剂量反应关系，并通过中介分析评估 HOMA-IR 在肥胖/血脂异常和 SUA 关联间的中介作用，为深入了解 IR 程度与 SUA 水平间的关联关系提供更多的临床研究支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性收集 2021 年 11 月—2022 年 12 月在南方医科大学第七附属医院进行健康体检的成年人群资料。纳入标准：年龄 18~60 岁，且目标指标数据完整。排除标准：具有糖尿病史、近 1 个月有外伤或手术史、急性感染性疾病、严重肝肾功能损伤，或上述关键指标数据缺失者。最终纳入 3 928 名体检人员的数据进行分析，包含 3 026 名男性，902 名女性。本研究通过南方医科大学第七附属医院伦理委员会伦理许可（2023-073-01）。

1.2 数据收集

依托本团队在佛山市里水地区建立的紧密型医共体下慢性病管理模式[14]，对来院健康体检人群建立了健康档案。由专业医护人员收集体检人员的一般资料和体格检查数据，包括年龄、性别、身高、体质量、腰围、臀围、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP），根据公式计算 BMI 和腰臀比（waist-to-hip ratio，WHR），作为评估肥胖的指标。采集研究对象的空腹静脉血，检测 SUA、FBG、空腹血胰岛素（fasting insulin，FINS）、三酰甘油（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）。

1.3 诊断标准

1.3.1 IR：依据 WHO 建议，将高于研究人群 HOMA-IR 指数的最高四分位数（75th）定义为 IR[15]，其中 HOMA-IR=FBG（mmol/L）×FINS（μU/mL）/22.5，男、女性人群中 75th HOMA-IR 分别为 2.618 和 2.097。

1.3.2 BMI 分级：BMI<18.5 kg/m^2 为偏瘦，18.5~23.9 kg/m^2 为正常，24.0~27.9 kg/m^2 为超重，≥ 28.0 kg/m^2 为肥胖；

1.3.3 中心性肥胖：男性 WHR ≥ 0.9，女性 WHR ≥ 0.8[16]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 和 R 4.3.2 进行统计学分析。本研究所有连续变量经检验均符合偏态分布，采用 M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用秩和检验。通过对本研究涵盖的变量的共线性诊断，发现变量中 TC 与 LDL-C、SBP 与 DBP 之间存在共线性，结合这些变量特点，本研究中进行分析过程中，对变量 TC 与 SBP（以及其他变量）进行控制，以避免变量共线性对分析结果的干扰。使用 4 个节点的 RCS 分析 SUA 水平与 HOMA-IR 间的剂量反应关系，Model 1 中控制年龄及血压，Model 2 进一步控制 BMI、WHR 和血脂四项。采用广义线性回归模型分析 SUA 水平与 HOMA-IR、FINS 和 FBG 的相关性。采用 R 语言 mediation 包分析 HOMA-IR 在肥胖、中心性肥胖、血脂四项分别与SUA水平关联的中介效应，中介效应占比 =（间接效应 / 总效应）×100%。其中自变量肥胖为等级变量（赋值：偏瘦 =0，正常 =1，超重 =2，肥胖 =3），自变量中心性肥胖为二分类变量（赋值：否 =0，是 =1）。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

3 026 名男性体检人群中 IR 者 757 名（25.02%），非 IR 者 2 269 名（74.98%）。两者年龄比较，差异无统计学意义（P>0.05）；IR 者 SBP、DBP、SUA、HOMA-IR、FINS、FBG、BMI、WHR、TG、TC、LDL-C 水平均高于非 IR 者，HDL-C 水平低于非 IR 者，差异有统计学意义（P<0.05），见表 1。

902 名女性体检人群中 IR 者 226 名（25.06%），非 IR 者 676 名（74.94%）。两者年龄、TC 水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）；IR 者 SBP、DBP、SUA、HOMA-IR、FINS、FBG、BMI、WHR、TG、LDL-C 水平均高于非 IR 者，HDL-C 水平低于非 IR 者，差异有统计学意义（P<0.05），见表 2。

2.2 HOMA-IR 与 SUA 水平的剂量反应关系

仅调整年龄及 SBP（Model 1），RCS 分析结果显示，随着 HOMA-IR 增加，男性 SUA 水平呈近似“∩”型的变化趋势（图 1A），女性 SUA 水平则先上升后不变（图 1B）；进一步调整 WHR、BMI、TC、TG 和 HDL-C（Model 2），两者剂量反应关系曲线下移，但趋势未被改变（图 1）。

基于 RCS 模型结果分层进行回归分析：男性中，当 HOMA-IR<2.991 时，HOMA-IR 与 SUA 水平呈正相关（β=0.111，P=0.043），当 HOMA-IR ≥ 2.991 时，



两者呈负相关（β=-0.06，P=0.015）；女性中，当HOMA-IR<3.267时，HOMA-IR与SUA水平呈正相关（β=0.382，P<0.001），当HOMA-IR≥3.267时，两者间不具备相关性（β=-0.01，P=0.895）。

2.3 HOMA-IR对肥胖、中心性肥胖、血脂四项与SUA水平的中介效应

为探究HOMA-IR对肥胖、血脂紊乱与SUA水平相关性的影响，以肥胖、中心性肥胖、血脂四项为自变量，SUA为因变量，HOMA-IR为中介变量进行中介效应分析，结果显示，肥胖、中心性肥胖对SUA升高

表1 男性体检人群的一般临床资料［M（P_{25}，P_{75}）］

Table 1 General clinical data in male physical examination participants

组别	例数	年龄（岁）	SBP（mmHg）	DBP（mmHg）	SUA（mg/dL）	HOMA-IR	FINS（μU/L）
非IR者	2 269	40.00（32.00，48.00）	123.00（113.00，134.00）	75.00（67.00，83.00）	7.61（6.55，8.87）	1.48（1.06，1.96）	6.66（4.87，8.84）
IR者	757	38.00（32.00，47.00）	129.00（121.00，139.00）	79.00（72.00，86.00）	8.10（6.94，9.24）	3.65（3.00，4.73）	15.22（12.70，20.13）
Z值		-2.642	-9.766	-8.395	-5.408	-41.259	-38.958
P值		0.080	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	FBG（mmol/L）	BMI（kg/m²）	WHR	TG（mmol/L）	TC（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）
非IR者	4.80（4.46，5.25）	25.92（24.52，27.79）	0.90（0.87，0.93）	1.69（1.15，2.52）	5.43（4.74，6.16）	3.65（3.08，4.19）	1.22（1.08，1.39）
IR者	5.30（4.72，6.32）	27.46（25.66，29.76）	0.94（0.91，0.98）	2.30（1.55，3.47）	5.53（4.81，6.32）	3.73（3.15，4.26）	1.12（1.00，1.28）
Z值	-13.792	-13.594	-19.552	-12.093	-2.105	-2.373	-10.132
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.035	0.018	<0.001

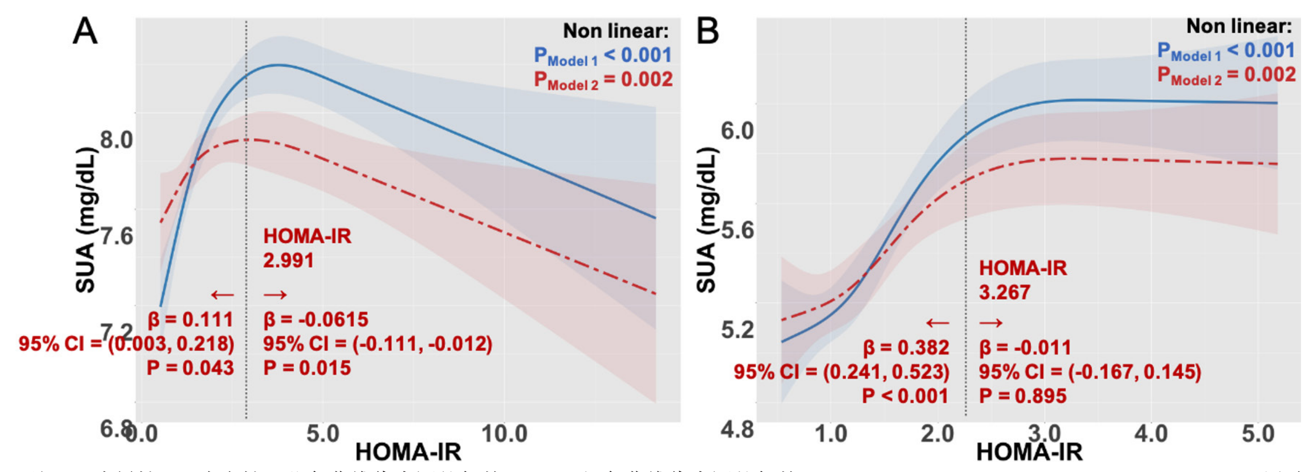
注：IR=胰岛素抵抗，SBP=收缩压，DBP=舒张压，SUA=血尿酸，HOMA-IR=稳态模型胰岛素抵抗指数，FINS=胰岛素，FBG=空腹血糖，WHR=腰臀比，TG=三酰甘油，TC=总胆固醇，LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇，HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇；1 mmHg=0.133 kPa。

表2 女性体检人群的一般临床资料［M（P_{25}，P_{75}）］

Table 2 General clinical data in female physical examination participants

组别	例数	年龄（岁）	SBP（mmHg）	DBP（mmHg）	SUA（mg/dL）	HOMA-IR	FINS（μU/L）
非IR者	676	40.00（30.00，49.00）	114.00（105.00，126.00）	70.00（62.00，79.00）	5.12（4.40，5.97）	1.244（0.92，1.58）	5.59（4.13，6.97）
IR者	226	40.00（34.00，48.00）	126.00（113.90，134.00）	76.00（67.00，83.00）	6.07（5.16，7.00）	2.67（2.32，3.31）	11.60（9.90，14.15）
Z值		-1.292	-8.144	-5.942	-8.199	-22.529	-21.986
P值		0.196	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	FBG（mmol/L）	BMI（kg/m²）	WHR	TG（mmol/L）	TC（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）
非IR者	4.92（4.65，5.23）	23.16（20.31，25.51）	0.84（0.80，0.88）	0.97（0.74，1.37）	4.96（4.42，5.70）	3.03（2.56，3.60）	1.51（1.30，1.72）
IR者	5.39（5.00，6.00）	26.42（24.71，28.25）	0.88（0.84，0.92）	1.52（1.01，2.08）	5.13（4.41，5.89）	3.24（2.66，3.94）	1.25（1.10，1.47）
Z值	-10.185	-11.871	-8.563	-9.636	-1.505	-3.324	-9.681
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.132	0.001	<0.001



注：A为男性，B为女性；蓝色曲线代表调整年龄、SBP，红色曲线代表调整年龄、SBP、WHR、BMI、TC、TG、HDL-C；SUA=血尿酸，HOMA-IR=稳态模型胰岛素抵抗指数。

图1 SUA水平与HOMA-IR的剂量反应关系

Figure 1 Dose response correlation between SUA and HOMA-IR

有直接的正向影响作用，HOMA-IR 部分介导了肥胖、中心性肥胖与 SUA 间的关联，中介效应比在男性中分别为 9.5%、7.9%，在女性中分别为 36.1%、19.9%。在血脂方面，在男性中，TG、TC、LDL-C 的升高对 SUA 升高均具有直接的正向影响作用，HOMA-IR 部分介导了 TG、TC、LDL-C 与 SUA 间的关联，中介效应比分别为 5.3%、4.4% 和 3.9%；而 HDL-C 对 SUA 的直接效应不显著，中介效应显著，表明 HOMA-IR 完全介导了 HDL-C 与 SUA 间的关联，中介效应比为 20.0%。在女性中，TG 的升高对 SUA 升高具有直接的正向影响作用，HOMA-IR 部分介导了 TG 与 SUA 间的关联，中介效应比为 6.5%；HDL-C 对 SUA 的直接效应不显著，中介效应显著，表明 HOMA-IR 完全介导了 HDL-C 与 SUA 间的关联，中介效应比为 22.0%；而 TC 和 LDL-C 对 SUA 的直接效应和中介效应均不显著。

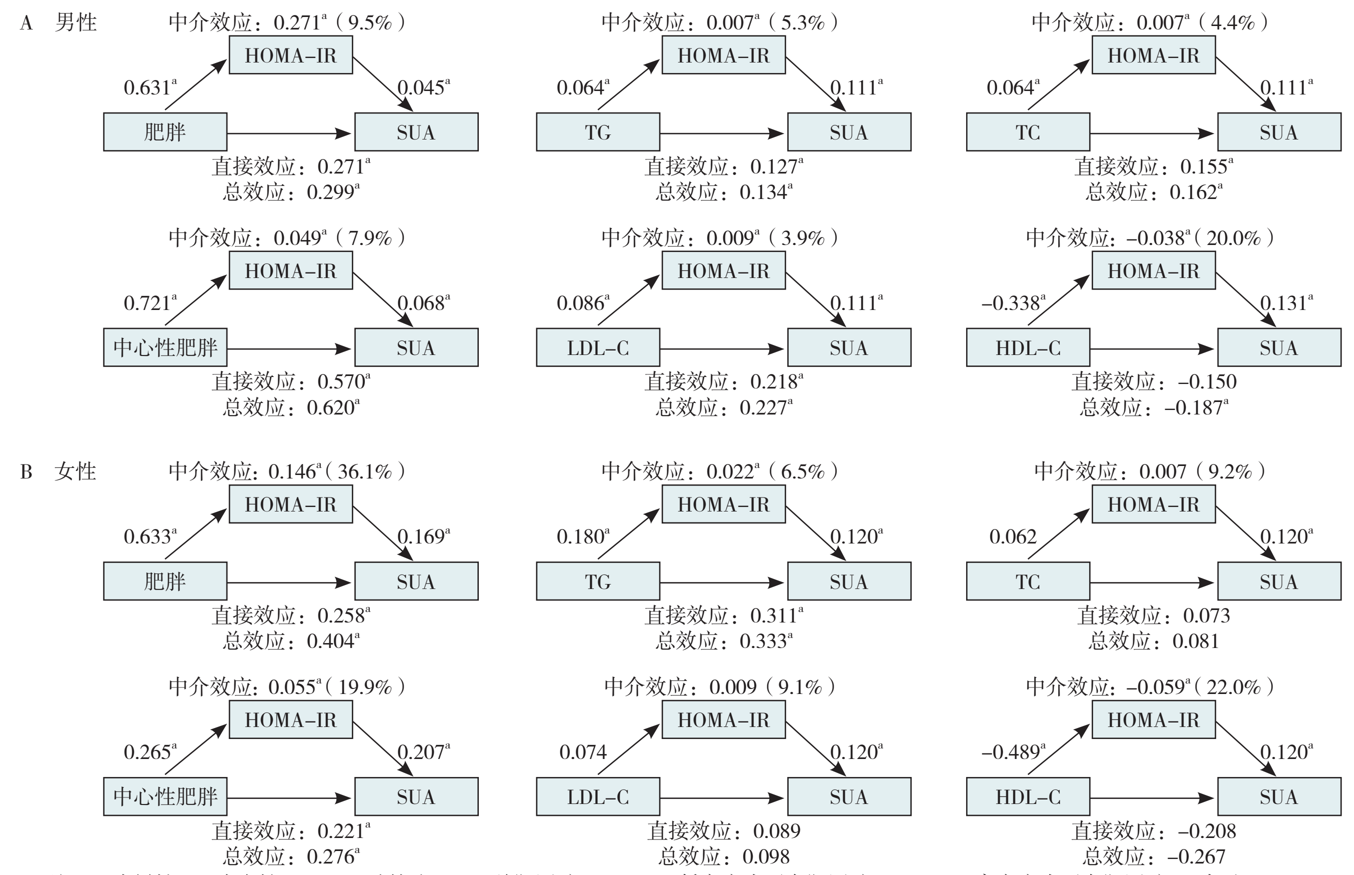
2.4 SUA 水平与 HOMA-IR、FINS、FBG 的相关性

仅调整年龄和 SBP（Model 1），随 SUA 水平升高，男性、女性 HOMA-IR 呈近似“U”型的改变趋势（图 3）；进一步调整 WHR、BMI、TC、TG 和 HDL-C（Model 2），男性 HOMA-IR 呈先下降后不变的趋势，而女性 HOMA-IR 仍然为近似“U”型的改变趋势。HOMA-IR 非线性趋势的拐点在男性中 SUA 为 7.28 mg/dL，在女性中为 4.70 mg/dL，见图 3。

根据上述结果，分别对男性、女性人群以 SUA=7.28 mg/dL 和 4.70 mg/dL 分层，控制年龄、SBP、WHR、BMI、TC、TG 和 HDL-C 后，分析 SUA 分别与 HOMA-IR、FINS、FBG 的回归关系，结果显示，男性中，SUA 水平与 FBG 水平始终呈负相关（$P<0.05$），而与 HOMA-IR 不具备相关性（$P>0.05$）；当 SUA ≥ 7.28 mg/dL 时，SUA 水平与 FINS 水平呈正相关（$P<0.05$）；女性中，当 SUA ≥ 4.70 mg/dL 时，SUA 水平与 HOMA-IR、FINS 水平均呈正相关（$P<0.05$），但与 FBG 水平不具备相关性（$P>0.05$），见表 3。

3 讨论

IR 被认为是多种代谢疾病（如糖尿病、非酒精性脂肪肝等）的病理生理基础。研究表明我国 25 岁以上人群的 IR 患病率为 29.22%[17]。IR 与肥胖、血脂异常和高尿酸血症常伴随出现，但这三者的关系仍有待阐明[18]。本研究基于健康体检人群的临床数据进行回顾性分析，揭示了 HOMA-IR 与 SUA 水平间的剂量反应关系，且该关系存在性别差异：随着 HOMA-IR 增加，



注：A 为男性，B 为女性；TG= 三酰甘油，TC= 总胆固醇，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇；a 表示 $P<0.05$。

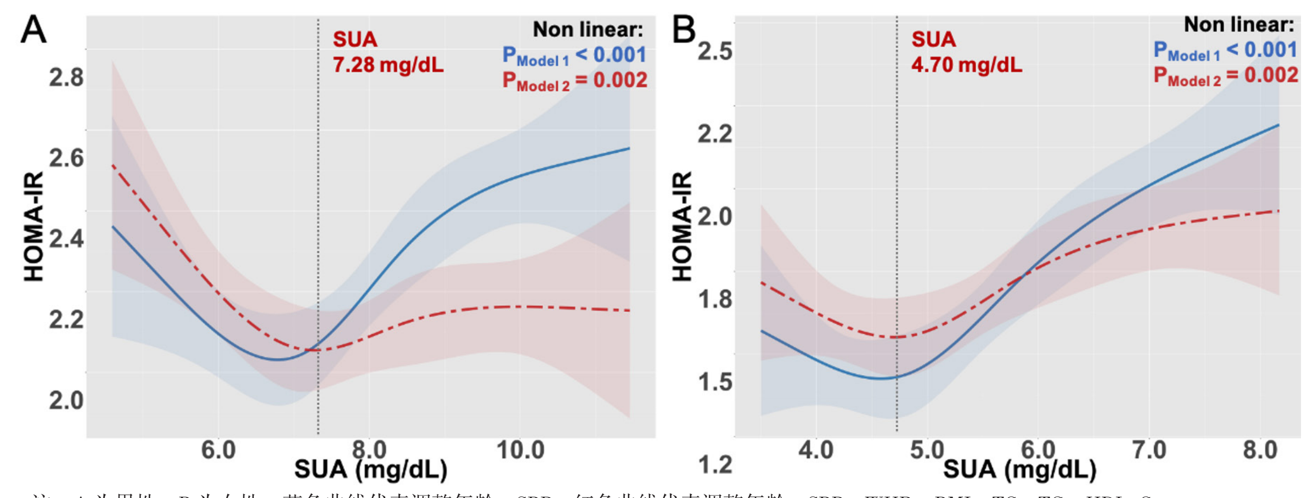
图 2 HOMA-IR 对肥胖、中心性肥胖、TG、TC、LDL-C、HDL-C 与 SUA 水平的中介效应

Figure 2 The mediating effects of HOMA-IR on the association between obesity，central obesity，TG，TC，LDL-C，HDL-C and SUA

男性 SUA 水平呈近似“∩”型的改变趋势，女性 SUA 水平则先升高后不变；而随着 SUA 水平增加，男性 HOMA-IR 先降低后不变，女性 HOMA-IR 则呈近似“U”型的改变趋势。中介分析显示，HOMA-IR 在肥胖、血脂异常与SUA的关联中发挥部分中介和主要中介效应。

本课题组在前期工作中收集了 20 项临床报道进行了 Meta 分析，结果显示，HOMA-IR 与 SUA 水平呈正相关（Fisher's Z=0.23，95%CI=0.19~0.27，P<0.05）。本研究结果显示，SUA 水平随 HOMA-IR 增加呈非线性的改变趋势，其中在 80.98% 的男性（HOMA-IR<2.991）和 93.13% 的女性（HOMA-IR<3.267）中，SUA 水平随 HOMA-IR 的升高而升高，这与 Meta 分析的结果相似，也与既往报道的三酰甘油－葡萄糖指数（Triglyceride-Glucose Index，TyG）、TG/HDL-C 分别与高尿酸血症发病风险的剂量反应关系结果相似[19]。当前研究认为，IR 可促进糖酵解过程向磷酸戊糖途径增强，增加嘌呤核苷酸的合成和转化[6]；也可引起炎症因子（如肿瘤坏死因子和白介素 6）的释放增加，增强黄嘌呤氧化酶的活性，增加尿酸的生成[20]；高胰岛素水平也可刺激近端小管尿酸盐转运蛋白对尿酸的重吸收，导致 SUA 升高[21]。当 HOMA-IR 较高时（男性 >2.991，女性 >3.267），SUA 水平与 HOMA-IR 呈微弱相关性（男性）甚至未见显著相关（女性）。有研究同样报道两者不具备相关性[22]，可能的原因包括：受限于尿酸溶解度，IR 程度严重时 SUA 水平升高有限；IR 状态下能量代谢失衡，代谢调控模式呈现更复杂且不同于正常生理状态的改变。

另一方面，随着 SUA 水平升高，HOMA-IR 也呈现非线性改变趋势，这与 ZHAO 等[23]报道的 SUA 水平与 TyG 呈现的结果相仿，并认为 SUA 达到一定阈值后才开始对代谢过程产生显著影响。本研究中，当 SUA 水平低于阈值（男性 7.28 mg/dL，女性 4.70 mg/dL）时，



注：A 为男性，B 为女性；蓝色曲线代表调整年龄、SBP，红色曲线代表调整年龄、SBP、WHR、BMI、TC、TG、HDL-C。

图 3 HOMA-IR 随 SUA 升高的剂量相关曲线

Figure 3 Correlation between SUA and HOMA-IR

表 3 SUA 水平与 HOMA-IR、FBG 和 FINS 的线性回归分析

Table 3 linear regression analysis of SUA with HOMA-IR，FBG，and FINS

性别	自变量	因变量	B（95%CI）	SE	$β$	t 值	P 值
男性	SUA<7.28 mg/dL	HOMA-IR	-0.144（-0.286~-0.002）	0.072	-0.054	-1.993	0.046
		FINS	-0.267（-0.785~0.251）	0.264	-0.027	-1.010	0.313
		FBG	-0.187（-0.262~-0.111）	0.039	-0.131	-4.834	<0.001
	SUA ≥ 7.28 mg/dL	HOMA-IR	0.052（-0.016~0.120）	0.035	0.033	1.492	0.136
		FINS	0.312（0.053~0.571）	0.132	0.051	2.362	0.018
		FBG	-0.046（-0.081~-0.011）	0.018	-0.058	-2.586	0.010
女性	SUA<4.70 mg/dL	HOMA-IR	-0.149（-0.483~0.190）	0.171	-0.050	-0.858	0.392
		FINS	-0.483（-1.788~0.822）	0.663	-0.043	-0.729	0.467
		FBG	-0.030（-0.185~0.126）	0.079	-0.021	-0.375	0.708
	SUA ≥ 4.70 mg/dL	HOMA-IR	0.108（0.023~0.193）	0.043	0.089	2.489	0.013
		FINS	0.443（0.116~0.770）	0.166	0.093	2.662	0.008
		FBG	0.020（-0.020~0.060）	0.020	0.037	0.975	0.330

注：调整年龄、SBP、WHR、BMI、TC、TG、HDL-C。

观察到SUA与HOMA-IR呈负相关；而SUA水平高于阈值时，SUA开始显著影响IR的程度。当SUA ≥ 7.28 mg/dL时，SUA水平与FINS呈正相关，这与研究报道SUA较高的个体具有更高的胰岛素水平的结果一致[24]。SUA水平升高可通过介导内皮功能障碍减少外周组织血供，降低胰岛素摄取利用[25]，也可诱导线粒体氧化应激，促炎症反应和氧化作用，加重细胞中一氧化氮对胰岛素信号通路的损害[26]。

SUA水平与HOMA-IR、FBG的关联存在性别差异，这可能与性激素有关，雌激素可促进尿酸的排泄，研究发现女性绝经后雌激素水平下降，可引起SUA水平升高[27]。此外，男、女性之间不同的脂肪分布情况也影响了HOMA-IR与SUA水平间的关联，研究表明，女性发展为2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的BMI阈值比男性高，在诊断T2DM时，女性的平均BMI比男性高1.8 kg/m^2（95%*CI*=1.7~1.9；*P*<0.01）[28]。本研究也发现，肥胖对SUA水平升高有直接的正向影响作用，肥胖部分通过IR来影响SUA水平。在血脂方面，TG部分通过IR来影响SUA水平，而HDL-C则完全通过IR来影响SUA水平。在女性中其机制可能涉及多个方面：肥胖可能通过影响肾脏功能，降低尿酸排泄效率[29]；肥胖通过多种途径增强嘌呤核苷酸代谢，进而增加尿酸水平[30]。另一方面，血脂异常及伴随的游离脂肪酸、甘油等脂质水平增加，可以加剧IR[31]，进一步升高SUA水平。

此外，本研究发现男性人群中SUA水平始终与FBG呈负相关，有研究也报道了该现象[21]。但诸多研究表明尿酸本身并不具备降低血糖作用，SUA与FBG呈负相关的现象可能与尿酸的前体物质嘌呤产物有关。推测在IR发生和发展过程中，机体增强嘌呤核苷酸代谢以参与调控糖、脂代谢平衡，对此也有相关研究支持，如顾效瑜等[32]发现的次黄嘌呤对营养性肥胖小鼠具有抗肥胖作用，YAN等[33]发现适当的富含嘌呤食物摄入与较低的死亡率相关。近年来，嘌呤核苷酸被证实不仅参与携带和传递遗传信息，还具有调节细胞外信号和发挥免疫调节等功能[34]。例如腺苷等嘌呤产物可通过激活G蛋白偶联受体，参与糖代谢调节；还能促进脂肪细胞分化，抑制脂肪形成[35]。肌苷被报道可以促进白色脂肪棕色化，从而抵抗肥胖[36]。但嘌呤核苷酸对糖、脂代谢的调控作用仍需更深入的研究和探讨。

4 小结

综上，本回顾性分析发现HOMA-IR与SUA水平存在非线性剂量反应关系，并存在性别差异：随着HOMA-IR增加，男性SUA水平呈近似“∩”型的改变趋势，女性SUA水平则先升高后不变；而随着SUA水平增加，男性HOMA-IR先降低后不变，女性HOMA-IR则呈近似“U”型的改变趋势。中介分析显示，HOMA-IR在肥胖、TG与SUA的关联中发挥部分中介效应，在HDL-C与SUA的关联中发挥完全中介效应。肥胖、TG对SUA水平升高有直接的正向影响作用，并部分通过加重IR来影响SUA水平，而HDL-C主要通过IR来影响SUA水平；此外还发现男性人群中FBG始终与SUA水平呈负相关。这些发现提示IR、肥胖/血脂异常、SUA水平之间具有复杂的关系，在关注SUA水平升高的同时，还应考虑糖脂代谢紊乱等病理生理基础，改善肥胖/血脂异常、IR可能有助于降低SUA水平。同时也提示对于IR患者，适量嘌呤摄入可能有助于糖脂代谢紊乱的调控，但也应密切关注SUA水平的升高。本研究尽管控制了多种协变量，但仍可能存在未测量的协变量，例如参与者的用药情况等。此外，回顾性分析限制了对因果关系的推断，且可能的机制仍有待探索。因此，未来的研究需要更大规模的多中心前瞻性研究以探究IR程度与SUA水平乃至相关代谢的关联关系。

作者贡献：杜庆锋提出主要研究目标，主导研究的构思与设计；梁恒妙、黄锶哲负责研究的实施、数据的收集与整理，统计学分析，图、表的绘制与展示、撰写论文；陈玉婷、刘策参与分析验证和论文的修订；王慧君、杜庆锋负责文章的质量控制与审查。所有作者均已审阅稿件。

本文无利益冲突。

梁恒妙 https://orcid.org/0009-0004-5349-0602

杜庆锋 https://orcid.org/0009-0004-8455-7910

参考文献

[1] SAMPEY B P，VANHOOSE A M，WINFIELD H M，et al. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation：comparison to high-fat diet［J］. Obesity，2011，19（6）：1109-1117. DOI：10.1038/oby.2011.18.

[2] ZHAO X F，AN X D，YANG C Q，et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease［J］. Front Endocrinol，2023，14：1149239. DOI：10.3389/fendo.2023.1149239.

[3] ADOMAKO E，MOE O W. Uric acid and urate in urolithiasis：the innocent bystander，instigator，and perpetrator［J］. Semin Nephrol，2020，40（6）：564-573. DOI：10.1016/j.semnephrol.2020.12.003.

[4] 张翼飞，顾卫琼，晏群，等. 由血清甘油三酯和血糖所得简易指数用于评估胰岛素抵抗的临床研究［J］. 中华内分泌代谢杂志，2012，28（5）：392-396. DOI：10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.05.008.

[5] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组（筹）. 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见［J］. 中华糖尿病杂志，2018，10（6）：377-385. DOI：10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.06.001.



[6] MARTÍNEZ-SÁNCHEZ F D, VARGAS-ABONCE V P, GUERRERO-CASTILLO A P, et al. Serum Uric Acid concentration is associated with insulin resistance and impaired insulin secretion in adults at risk for type 2 diabetes[J]. Prim Care Diabetes, 2021, 15(2): 293-299. DOI: 10.1016/j.pcd.2020.10.006.

[7] MUKHOPADHYAY P, GHOSH S, PANDIT K, et al. Uric acid and its correlation with various metabolic parameters: a population-based study [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2019, 23 (1): 134-139. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_18_19.

[8] QIN L, YANG Z, GU H X, et al. Association between serum uric acid levels and cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese individuals [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14: 26. DOI: 10.1186/1471-2261-14-26.

[9] ABDULLAH A R, HASAN H A, RAIGANGAR V L. Analysis of the relationship of leptin, high-sensitivity C-reactive protein, adiponectin, insulin, and uric acid to metabolic syndrome in lean, overweight, and obese young females [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2009, 7 (1): 17-22. DOI: 10.1089/met.2008.0045.

[10] TANI S, MATSUO R, IMATAKE K, et al. The serum uric acid level in females may be a better indicator of metabolic syndrome and its components than in males in a Japanese population [J]. J Cardiol, 2020, 76(1): 100-108. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.01.011.

[11] YU P, HUANG L, WANG Z H, et al. The association of serum uric acid with beta-cell function and insulin resistance in nondiabetic individuals: a cross-sectional study [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 2673-2682. DOI: 10.2147/DMSO.S312489.

[12] BRAND F N, MCGEE D L, KANNEL W B, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham study [J]. Am J Epidemiol, 1985, 121 (1): 11-18. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113972.

[13] 刘英，曾勇. 高尿酸血症与肥胖[J]. 中国心血管杂志，2016, 21(1): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2016.01.004.

[14] 刘杨，王凯，肖革新，等. “全科医学+”紧密型医共体下慢性病管理模式构建研究：基于国际慢性病管理模式和经验[J]. 中国全科医学，2022，25（16）：1923-1928. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0061.

[15] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15 (7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539:AID-DIA668>3.0.CO;2-S.

[16] 中国健康管理协会健康文化委员会，中国研究型医院学会心肺复苏学专业委员会，中华医学会科学普及分会.《中华精准健康传播专家共识》之公民体重管理卫生健康指南[J]. 中国研究型医院，2021，8（2）：68-76. DOI：10.19450/j.cnki.jcrh.2021.02.017.

[17] 邢小燕，杨文英，杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用[J]. 中华糖尿病杂志，2004，12(3)：182-186.

[18] GENOVESI S, MONTELISCIANI L, VIAZZI F, et al. Uric acid and arterial stiffness in children and adolescents: role of insulin resistance and blood pressure [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 978366. DOI: 10.3389/fcvm.2022.978366.

[19] 牛相钧，葛旭红，苗鑫蕾，等. 新型胰岛素抵抗替代指标与高尿酸血症发病关系的队列研究[J]. 现代预防医学，2023，50（20）：3818-3823，3828. DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202304454.

[20] TSUSHIMA Y, NISHIZAWA H, TOCHINO Y, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (38): 27138-27149. DOI: 10.1074/jbc.M113.485094.

[21] SUN H L, CHANG X N, BIAN N N, et al. Adipose tissue insulin resistance is positively associated with serum uric acid levels and hyperuricemia in northern Chinese adults [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 835154. DOI: 10.3389/fendo.2022.835154.

[22] ELIZALDE-BARRERA C I, ESTRADA-GARCÍA T, LOZANO-NUEVO J J, et al. Serum uric acid levels are associated with homeostasis model assessment in obese nondiabetic patients: HOMA and uric acid[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2017, 8(10): 141-146. DOI: 10.1177/2042018817732731.

[23] ZHAO Q Q, ZHANG M, CHU Y T, et al. Association between serum uric acid and triglyceride-glucose index in children and adolescents with short stature [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 13594. DOI: 10.1038/s41598-023-40972-2.

[24] SIMENTAL-MENDÍA L E, SIMENTAL-MENDÍA E, RODRÍGUEZ-MORÁN M, et al. Hyperuricemia is associated with the increase of insulin release in non-obese subjects with normal glucose tolerance [J]. Endocr Res, 2017, 42 (1): 1-5. DOI: 10.3109/07435800.2016.1155597.

[25] KING C, LANASPA M A, JENSEN T, et al. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome [J]. Contrib Nephrol, 2018, 192: 88-102. DOI: 10.1159/000484283.

[26] KıZıLAY D Ö, ŞEN S, ERSOY B. Associations between serum uric acid concentrations and cardiometabolic risk and renal injury in obese and overweight children [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2019, 11 (3): 262-269. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2019.0241.

[27] WATANABE K, WATANABE T, OTAKI Y, et al. Gender differences in the impact of plasma xanthine oxidoreductase activity on coronary artery spasm [J]. J Clin Med, 2021, 10 (23): 5550. DOI: 10.3390/jcm10235550.

[28] KAUTZKY-WILLER A, LEUTNER M, HARREITER J. Sex differences in type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2023, 66 (6): 986-1002. DOI: 10.1007/s00125-023-05891-x.

[29] PEREZ-RUIZ F, ANIEL-QUIROGA M A, HERRERO-BEITES A M, et al. Renal clearance of uric acid is linked to insulin resistance and lower excretion of sodium in gout patients [J]. Rheumatol Int, 2015, 35 (9): 1519-1524. DOI: 10.1007/s00296-015-3242-0.

[30] YANG X, ZHAO Y, SUN Q, et al. An intermediary role of adenine nucleotides on free fatty acids-induced hyperglycemia in obese mice [J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 497. DOI: 10.3389/fendo.2019.00497.

[31] LEE S H, PARK S Y, CHOI C S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies [J]. Diabetes Metab J,

2022，46（1）：15–37. DOI：10.4093/dmj.2021.0280.
[32] 顾效瑜，李哲，郑毅男，等. 次黄嘌呤对营养性肥胖小鼠的抗肥胖作用[J]. 食品科学，2016，37（15）：253–258.
[33] YAN M J，LIU Y Z，WU L C，et al. The association between dietary purine intake and mortality：evidence from the CHNS cohort study[J]. Nutrients，2022，14（9）：1718. DOI：10.3390/nu14091718.
[34] NELSON K L，VORUGANTI V S. Purine metabolites and complex diseases：role of genes and nutrients[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care，2021，24（4）：296–302. DOI：10.1097/MCO.0000000000000764.
[35] KOUPENOVA M，RAVID K. Adenosine，adenosine receptors and their role in glucose homeostasis and lipid metabolism[J]. J Cell Physiol，2013. DOI：10.1002/jcp.24352.
[36] NIEMANN B，HAUFS-BRUSBERG S，PUETZ L，et al. Apoptotic brown adipocytes enhance energy expenditure via extracellular inosine[J]. Nature，2022，609（7926）：361–368. DOI：10.1038/s41586-022-05041-0.

（收稿日期：2024-08-14；修回日期：2024-12-11）
（本文编辑：康艳辉）